

Ref. 3

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-124502

(43)Date of publication of application : 13.05.1997

(51)Int.Cl.

A61K 38/00

A61K 7/00

A61K 7/48

C07K 5/09

(21)Application number : 08-242346

(71)Applicant : L'OREAL SA

(22)Date of filing : 12.09.1996

(72)Inventor : MAHE YANN  
BUAN BRUNO

(30)Priority

Priority number : 95 9510977 Priority date : 19.09.1995 Priority country : FR

## (54) COMPOSITION FOR MAKEUP OR MEDICINE COMPRISING AT LEAST ONE PEPTIDE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition, comprising a lysine-valine-tripeptide having a proline residue which is a dextro-rotatory optical isomer, effective in treating inflammations and applicable to inflammatory alopecia, sunburn, etc.

SOLUTION: This composition comprises a peptide containing a lysine-proline- valine having the proline residue which is a dextro-rotatory optical isomer (DPro) or its biological functional equivalent. When the objective composition is the one for makeup, the tripeptide is preferably contained at 10<sup>-9</sup> to 10<sup>-4</sup> M concentration therein. When the composition is the one for medicines, the tripeptide is preferably contained at 10<sup>-6</sup> to 10<sup>-1</sup> M concentration therein. A 2-4C alcohol such as ethyl alcohol, a 1-4C alkylene glycol, etc., or an aqueous medium comprising a mixture thereof with water is preferably used as a medium. The objective composition is preferably locally administered.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 12.09.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2831979

[Date of registration] 25.09.1998

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Ref. 3

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-124502

(43) 公開日 平成9年(1997)5月13日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	弁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/00	ABE		A 6 1 K 37/02	ABE
7/00	ADA		7/00	ADAC
7/48			7/48	
C 0 7 K 5/09			C 0 7 K 5/09	

審査請求 有 請求項の数 9 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平8-242346	(71) 出願人	391023932 ロレアル LOREAL フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14
(22) 出願日	平成8年(1996)9月12日	(72) 発明者	ヤン・マエ フランス・91390・モルサン・スュール・ オルジェ・アヴェニュー・ドゥ・レバルニ エ・36
(31) 優先権主張番号	95 10977	(72) 発明者	ブルーノ・ブュアン フランス・93170・パニョール・リュ・ピ エール・エ・マリー・キューリー・101
(32) 優先日	1995年9月19日	(74) 代理人	弁理士 志賀 正武 (外2名)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

(54) 【発明の名称】 少なくとも一のペプチドを含む化粧用もしくは医薬用の組成物

(57) 【要約】

【課題】 炎症の治療に用いることができる化粧用もしくは医薬用の組成物を提供する。

【解決手段】 炎症の治療を目的とする化粧用もしくは医薬用の組成物の調製に、活性成分として、プロリン残基がその右旋性光学異性体 (D P r o) であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを含む少なくとも一のペプチド、もしくはその生物学的機能等価体を用いる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを含む少なくとも一のペプチド、もしくはあらゆる生物学的機能等価体を有効量で含み、炎症の処置に用いられる化粧用もしくは医薬用の組成物。

【請求項2】 トリペプチドが、前記ペプチドのC末端にあることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 ペプチドが、プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドであることを特徴とする請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】 ペプチドが、リジン、プロリン及びバリンの残基がその右旋性光学異性体(D-Lys-D-Pro-D-Val)の形態であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドであることを特徴とする請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】 ペプチドが、保護されたもしくは未保護の形態であることを特徴とする請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】 前記の保護が、アミノ末端基のアクリル化もしくはアセチル化と、カルボキシ末端基のアミド化とのいずれかに基づく、あるいはまたこれらの両方に基づく保護であることを特徴とする請求項5に記載の組成物。

【請求項7】 プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを、 $10^{-12}$  Mから $10^{-3}$  M、好ましくは $10^{-9}$  Mから $10^{-4}$  Mの濃度で含むことを特徴とする請求項1から6のいずれか一項に記載の化粧用組成物。

【請求項8】 プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを、 $10^{-12}$  Mから1 M、好ましくは $10^{-6}$  Mから $10^{-1}$  Mの濃度で含むことを特徴とする請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬用組成物。

【請求項9】 プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを含む少なくとも一のペプチドを有効量で含む化粧用組成物を、美容(医療行為を除く)のために、炎症の症状を呈している皮膚、頭皮及び/または粘膜に適用することを特徴とする美容処理方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、炎症の処置を目的とし、生理的に許容される媒質中に、プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを含む少なくとも一のペプチド、もしくはあらゆる生物学的機能等価体を活性成分としての有効量で含む化粧用もしくは医薬用の組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 炎症は動物全般に見られる生物学的反応の集成である。ヒトにおいては、3人に2人の患者が炎症現象を呈する。炎症は局所的である場合もある。いかなる要因であるかによらず、第一要因に引き起こされた一連の非特異的な反応による、あらゆる局所的攻撃に対する最初の反応であって、血管、毛細血管(cellulovascular)及び組織線維の三段階で起きると定義することができる。腫れ、痛み、赤み及び熱が、局所的な炎症の説明に用いることのできる用語である。これらは一般的に、毛細管の水腫及び/または拡張によって傷ついた細胞の浸潤によって起こる。

【0003】 炎症の徴候は発熱、全般的に不快な状態及び/またはある種の血液血漿タンパク質の濃度の増加にいたる。これは特に、一連の局所の細胞反応及びシトキン及びサブスタンスP、プロスタグランジン、ヒスタミンあるいはまたセロトニンの他のメディエータの放出を含む現象である。これは、攻撃された部位において、血管の浸透性を増加させて血流を変性させることにより現れ、結果として、血漿タンパク質と細胞の細胞外液への漏出及び、ロイコサイト、主として好中球性のロイコサイトとマクロファージの炎症部位への滲出を起こす。これらの現象は、実際のところ、炎症のメディエータの作用の結果である。

【0004】 これらの炎症性現象に関する因子としては、特にインターロイキン-1 $\alpha$ 、インターロイキン-1 $\beta$ 、インターロイキン-6もしくは腫瘍壊死因子 $\alpha$ 及び $\beta$ (TNF- $\alpha$ 及び $\beta$ )を含むシトキン、例えばインターロイキン-8もしくは単核細胞化学走性・活性化因子(monocyte chemotactic and activating factor)(MCAF)等のケモカイン(chemokine)、あるいはまた、ロイコトリエンB<sub>4</sub>等のリンパ球細胞、単核細胞、ランゲルハンス細胞もしくは好塩基性細胞の炎症部位における補充に関する他の化学走性因子、あるいはまた、アラキドン酸もしくは特にプロスタグランジンE<sub>2</sub>を含むプロスタグランジン等の炎症性カスケードに含まれる他の因子を挙げることができる。

【0005】 炎症性現象は、多くの病理に関連している。例として、日焼け、掻痒症、結節性紅斑、蕁麻疹、全身性肥満細胞症、乾せん、昆虫の刺し傷もしくは他の、萎縮性多発性軟骨炎、肢端紅痛症もしくはリポイド類壊死症等の皮膚科の状態を挙げることができる。はん種状エリテマトーテス、スポンジアルテロパシー(spondylarthropathies)もしくは慢性腸症の関節性攻撃等もまた挙げることができる。

【0006】 長年の間、製薬業界においては、炎症に適切な処置を与えることのできる物質が求められてきた。この点に関して、近年、 $\alpha$ タイプメラノサイト刺激ホルモン( $\alpha$ -MSH)もしくはメラノトロピンの誘導体及び、特にリジン-プロリン-バリン トリペプチドを含む

ペプチド(米国特許US5,028,592号もしくはUS5,157,023号)の誘導体の充分な量を用いることが提案されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、トリペプチドの組成物に用いられる光学異性の形態が非常に重要であることが示されている。即ち、トリペプチド中でプロリン残基が右旋性光学異性体(DPro)である場合には、トリペプチドもしくはトリペプチドを含むペプチドは炎症の処置における全ての効果を失う(Hilzら、Peptides, Vol. 12, 767-771頁, 1991)。

【0008】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】この問題に関して多くの研究が成された後、出願人は、プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを含むペプチド、もしくはあらゆる生物学的機能等価体は、炎症の処置に有効であることを見出した。生物学的機能等価体(biological functional equivalent)とは、生物学的機能に関して機能的に等価であるペプチドを意味すると

理解され、その、少なくとも一のアミノ酸残基を類似の水処置法の指標を有するアミノ酸残基と交換することのできるものである。この発見が本発明の基礎を成すものである。

【0009】従って本発明は、プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを含む少なくとも一のペプチド、もしくはあらゆる生物学的機能等価体を含む、化粧用組成物及び/または炎症の処置を目的とする医薬用組成物に関する。

【0010】アミノ酸の分野においては、分子の幾何学はこれらが理論的には異なる異性体の形態で存在することができるものである。実際、アミノ酸(aa)の分子構造には、偏光面を右に回転させるもの(右旋性構造もしくはD-aa)及び偏光面を左に回転させるもの(左旋性構造もしくはL-aa)が存在する。

【0011】自然界においては、天然のアミノ酸は左旋性の構造のみを有する。このため、天然起源のペプチドはL-aaタイプのアミノ酸のみからなる。しかしながら、実験室における化学合成によって、考えられる双方の構造を有するアミノ酸を調製することが可能である。この母体物質から、右旋性及び左旋性の光学異性体の双方の形態でのアミノ酸を、ペプチドの合成の際に取り入れることが可能である。従って、D-プロリン(D-Pro)残基に加えて、D-リジン(D-Lys)、L-リジン(L-Lys)、D-バリン(D-Val)もしくはL-バリン(L-Val)の形態でも同等に使用することのできるリジンもしくはバリン アミノ酸残基をペプチドの合成に際して取り入れることが可能である。

【0012】従って、本発明は特に、ペプチドを構成す

るリジン(D)プロリン-バリントリペプチドリジンもしくはバリン残基が、右旋性もしくは左旋性の双方の光学異性体の形態であることを特徴とする前述のペプチドを充分な量で含む組成物に関する。従って、少なくとも一の下記のトリペプチドを含むペプチドを挙げることができる。D-Lys-D-Pro-D-Val、D-Lys-D-Pro-L-Val、L-Lys-D-Pro-D-Val、L-Lys-D-Pro-L-Val。

【0013】該トリペプチドは、ペプチドのC末端に存在するのが好ましい。本発明に用いられるペプチドは、プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドであることが好ましい。本発明に用いられるペプチドはまた、リジン、プロリン及びバリン残基がその右旋性光学異性体(DLys-DPro-DVal)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを含むことが好ましい。本発明によれば、複数のペプチドを使用することもむろん可能である。この場合は、ペプチドの混合物を前述のペプチドの可能な組み合わせの一つから構成することができる。

【0014】以下の記述においては一般的に、プロリンという用語は右旋性光学異性体(DPro)の形態であるプロリン残基を示すものと理解され、“ペプチド”という用語は“リジン-プロリン-バリン トリペプチドを含むペプチド、もしくはあらゆる生物学的機能等価体”及び、プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)である、単離された“リジン-プロリン-バリン トリペプチド”の両方を包含するものと理解される。

【0015】本発明によれば、劣化に対する耐性という理由から、保護された形態のペプチドを使用することが必要であるといえる。保護の形態は、生物学的に明らかに適切なものでなければならない。数多くの生物学的に適切な保護形態が与えられるが、例えば、アミノ末端のアシル化もしくはアセチル化、もしくはカルボキシ末端のアミド化がある。

【0016】従って本発明は、前述のように、ペプチドが保護されたもしくは非保護の形態であることを特徴とする組成物に関する。本発明によれば、アミノ末端のアシル化もしくはアクリル化と、カルボキシ末端のアミド化のいずれか、あるいはまたこれら両方に基づく保護を利用することが好ましい。

【0017】活性成分の有効量は、望ましい結果を得るために必要な量に相当する。特に、化粧用組成物中に、ペプチドはリジン-プロリン-バリン トリペプチドが $10^{-12}$  Mから $10^{-3}$  M、好ましくは $10^{-9}$  Mから $10^{-4}$  Mの濃度であるような量で存在する。特に、医薬用組成物の調製においては、ペプチドはリジン-プロリン-バリントリペプチドが $10^{-12}$  Mから1 M、好ましくは $10^{-6}$  Mから $10^{-1}$  Mの濃度で利用されるような量で存在する。

【0018】当業者であれば、リジン-プロリン-バリン トリペプチドもしくはあらゆる生物学的機能等価体を 含むペプチドか、リジン-プロリン-バリン トリペプチドのいずれを用いるかによって、この物質の量を調節することを 知っているのは明らかである。

【0019】本発明による組成物は、非経口的に、経腸的に、あるいはまた局所的に投与することができる。該組成物は、局所的に投与されるのが好ましい。

【0020】本発明のペプチドが使用されている生理学的に許容される媒質は、無水であっても、水性であってもよい。無水の媒質とは水を1%未満しか含まない溶媒媒質を意味するものとする。この媒質は、特にエチルアルコール等のC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>低級アルコール、プロピレングリコール等のアルキレングリコール、アルキレングリコールもしくはジアルキレングリコールのアルキルエーテルで、アルキルもしくはアルキレン基が1から4の炭素原子を含むものから選択される溶媒もしくは溶媒の混合物から構成することができる。水性媒質とは、水もしくは、特に前述の有機溶媒から選択され、生理学的に許容される他の溶媒と水との混合物により構成される媒質を意味すると理解される。前記の混合物の場合に、これらの他の溶媒が存在するとすれば、組成物の約5~95重量%を占める。

【0021】生理学的に許容される媒質が、化粧品もしくは製薬の分野において通常使用される他の補助剤を含むことも可能であり、例えば、現在の技術においてよく知られた、界面活性剤、増粘剤もしくはゲル化剤、化粧剤、保存料もしくは塩基性化剤もしくは酸性化剤を、特に濃密または希薄なローション、ゲル、エマルションもしくはクリーム等の望ましい形態を得るのに充分な量で使用することが可能である。任意に、エアロゾルに加圧した形態もしくはポンプ式のスプレーから気化させた形態を利用することができる。

【0022】ペプチドと組み合わせ、その抗炎症有効性が既に知られている化合物を使用することもまた可能である。特に、グルココルチコイド、ビタミンD及びその誘導体及び非ステロイド系抗炎症剤を挙げることができる。

【0023】本発明によるペプチドは、炎症の症状を呈している身体の部分に、プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを含む少なくとも一のペプチドを有効量で含\*

結果

	投与量
対照	
Ac-LPV-NH <sub>2</sub>	10 μM
Ac-LPV-NH <sub>2</sub>	1 μM

【0029】(実施例2)

Ac-LPV-NH<sub>2</sub> トリペプチドに対するプロインフラマトリー (proinflammatory) シトキン及び炎症性シト

\* む化粧用組成物の局所への適用として使用することが可能である。

【0024】このように、本発明の別の主題は、プロリン残基がその右旋性光学異性体(DPro)であるリジン-プロリン-バリン トリペプチドを含む少なくとも一のペプチドを有効量で含む化粧用組成物を、美容(医療行為は除く)のために、炎症の症状を呈している皮膚、頭皮及び/または粘膜に適用することを特徴とする(医療行為は除く)美容処理方法である。

【0025】本発明の美容処理方法は、特に、前述の化粧用組成物を、これらの組み合わせの使用における通常の技術に従って適用することによって行うことができる。例えば、皮膚もしくは頭皮への、抗日光組成物もしくはメイクアップ除去用乳液、ローション、漿液、ゲルもしくはクリームの適用、シャンプーの適用、あるいはまた、歯茎への歯磨き粉の適用等がある。

【0026】ここに、本発明の範囲を限定することなく詳説するために実施例を与える。該組成物中、割合は、組成物全重量に対する重量%によって示した。

【0027】

【実施例】

(実施例1)

炎症性脱毛症の患者から抜いた髪の毛を入れた液中でのインターロイキン-1αの発生に関するAc-LPV-NH<sub>2</sub> トリペプチドの投与反応有効性

髪の毛を炎症性脱毛症の被験者の頭頂部から抜いた。これらを、下記の投与量で、Neosystem S.A.社(Strasbourg)の注文により合成されたAc-LPV-NH<sub>2</sub> トリペプチドの存在下、及び非存在下(対照用)において、ペニシリンG(100 units/ml)、ストレプトマイシンS(100 μg/ml)及びアンフォテリシン(250 ng/ml)を含むWilliam's survival medium E(Gilco BRL社製)中に入れた。20時間インキュベートした後、培地上澄み液を試験管に収集し、14,000回転/分にて5分間遠心分離させた(Eppendorf 遠心分離機、5415C型)。その後該上澄み液を未使用の試験管に収集し、4℃にて静置した。インターロイキン-1αの濃度をAmersham社製のBiotrak ELISA kitを用いて、製造者の指示に従い、上澄み液100 μlに対して見積もった。

【0028】

IL-1α	抑制 (%)
21.8pg/ml	
6.1pg/ml	72%
11.1pg/ml	49%

キンのメッセンジャーRNAの発現の抑制

10本の髪を炎症性脱毛症の被験者の頭頂部から抜いた。これらを、Neosystem S.A.社(Strasbourg)の注文

により合成されたAc-LPV-NH<sub>2</sub><sup>\*</sup>トリペプチドの存在下(処理したバッチ)、もしくは非存在下(対照用)において、ペニシリンG(100units/ml)、ストレプトマイシンS(100μg/ml)及びアンフォテリシン(250ng/ml)を含むWilliam's survival medium E(Gilco BRL社製)中に入れた。3時間30分インキュベートした後、髪の毛のこれら2回分のバッチに相当するメッセンジャーRNAをPharmacia社製の“quick prep mRNA purification kit”キットで精製した。その後Pharmacia社製の逆転写キットを用いて、これらのmRNAに相補的なDNAを製造者の指示に従って調製し、グリセルアルデヒド-3-ホスファートデヒドロゲナ\*

## 結果

	IL-1α	IL-1R1	IL-1R2
発現(%)			
対照バッチ	100%	100%	100%
処理したバッチ	0%	26%	21%

【0031】(実施例3) IL-1αのmRNAの発現に対するAc-LPV-NH<sub>2</sub><sup>\*</sup>の抑制効果を、IL-1α/GAPDH比より計算した。2人の別の提供者より、5本の髪を抜き、これらを抗生物質及びグルタミンを追加したWilliam's medium E中、下記※

提供者	
対照	
Ac-LPV-NH <sub>2</sub> <sup>*</sup>	10μm
Ac-LPV-NH <sub>2</sub> <sup>*</sup>	1μm
Ac-LPV-NH <sub>2</sub> <sup>*</sup>	0.1μm

ND: 決定不能

## 【0033】(実施例4)

イン・ビトロで培養された退行性乳頭細胞(catagenic papilla cells)によるPGE<sub>2</sub>の発生の抑制の測定細胞(ウェルあたり1000)を、24世代目にGibco社製の199medium中、ウシの胎児の血漿1%及び抗生物質の存在下でインキュベートした。20時間後に、トリペプチドを含むこと以外は同一の媒質と交換し、10μmの最終濃度を評価した。5時間後、インタ★

対照	投与量	PGE <sub>2</sub> (pg/ml)	抑制 (%)
IL-1α		9.2	
Ac-LPV-NH <sub>2</sub> <sup>*</sup>	10μM	100.2	
Ac-L-P-V-NH <sub>2</sub> <sup>”</sup>	10μM	22.0	78%
Ac-L- (D) P-V-NH <sub>2</sub> <sup>””</sup>	10μM	10.0	90%
		24.6	75%

【0035】これらの結果からは、驚くべきことに、(D)-プロリン型と天然の(L)-プロリン型とのいずれかを含むトリペプチドが、互いに匹敵する抗炎症能を持つことが示されている。

## 【0036】(実施例5)

組成物1: スプレー:  
Ac-LPV-NH<sub>2</sub><sup>\*</sup>

☆

5×10<sup>-6</sup> g

\*ーゼ(GAPDH)、IL-1α、タイプ-1 IL-1レセプター及びタイプ-2 IL-1レセプターのmRNAに特異的なプライマーを用いることにより起こる重合連鎖反応(PCR)をさせた。その後、増幅させたDNAの量を臭化エチジウムの存在下、1.5%のアガロースゲル上を電気泳動させて評価した。バンドの強度を、Vilbert-Lourmat社製のビデオカメラ及びVilbert-Lourmat社製の分析用ソフトウェア(Biopprofil(登録商標))を用いて紫外線の下で評価した。IL-1α、IL-1R1及びIL-1R2のプライマーを用いて得られたバンドの強度を内部標準GAPDHを増幅させるプライマーを用いて得られたバンドの強度で割った。【0030】

※の濃度でのAc-LPV-NH<sub>2</sub><sup>\*</sup>の存在下で、37℃にて20時間インキュベートした(5%CO<sub>2</sub>)。対照は、ペプチドが全く添加されていない条件で行った。結果は対照を100%としたときの%で表した。

## 【0032】

A	B
100%	100%
28%	28.7%
51%	62%
ND	53%

30★一ロイキン-1αを10ng/mlの最終濃度で加えた。20時間後、培養した乳頭細胞により発生するPGE<sub>2</sub>レベルをAmersham社製のBiotrack kitを用い、製造者の指示に従って評価した。こうしてこの方法により、プロインフラマトリーシトキン: インターロイキン-1αにより誘発されるPGE<sub>2</sub>の発生に対するこれらトリペプチドの抑制効果を評価することが可能となった。

## 【0034】

☆Ac-LPV-NH<sub>2</sub><sup>\*</sup>トリペプチドを含む組成物の例。  
これらの組成物は、特に、単に成分を混合する従来の調製技術によって得られる。

## 【0037】

9

10

ミノキシジル (Minoxidil)	0.5g
95° エタノール	55.1g
プロピレングリコール	22.8g
香料	適量
脱塩水	全体を100gとする量

【0038】

組成物2：日用ローション：

Ac-LPV-NH <sub>2</sub>	$12.5 \times 10^{-5}$ g
2, 4-ジアミノピリミジン=3-オキシド	0.75g
95° エタノール	30g
香料	適量
染料	適量
脱塩水	全体を100gとする量

【0039】

組成物3：リボソームゲル：

Natipide II (すなわち、リン脂質2g)	10g
Ac-LPV-NH <sub>2</sub>	$5 \times 10^{-5}$ g
カーボマー	0.25g
トリエタノールアミン	pH=7とする量
保存料	適量
脱塩水	全体を100gとする量
Nattermann社製の水／アルコール／レシチン混合物	

【0040】

組成物4：ニオソームゲル：

Chimexane NS	1.8g
ステアロイルグルタミン酸モノナトリウム	0.2g
Ac-LPV-NH <sub>2</sub>	$7.5 \times 10^{-4}$ g
カーボマー	0.2g

30

トリエタノールアミン	pH=7とする量
保存料	適量
香料	適量
脱塩水	全体を100gとする量
Chimex社製の非イオン性界面活性剤	

【0041】

組成物5：ニオソームローション：

Chimexane NL	0.475g
コレステロール	0.475g
ステアロイルグルタミン酸モノナトリウム	0.05g
Ac-LPV-NH <sub>2</sub>	$10^{-3}$ g
保存料	適量
染料	適量
香料	適量
脱塩水	全体を100gとする量
Chimex社製の非イオン性界面活性剤	

【0042】

組成物6：手入れ用クリーム：O/Wエマルジョン

セチルステアリルアルコール／エチレンオキシド33molでオキシエチレン化したセチルステアリルアルコール (80/20) 5g

11

12

モノステアリン酸グリセリル	1.5g
セチルアルコール	0.75g
流動パラフィン	10g
ポリジメチルシロキサン	0.75g
グリセリン	4g
保存料	適量
Ac-LPV-NH <sub>2</sub>	5×10 <sup>-3</sup> g
脱塩水	全体を100gとする量

【0043】

組成物7：皮膚内経路で注射可能な溶液

Ac-LPV-NH<sub>2</sub> 0.7g

生理血漿

(NaCl 9g/全体を100gとする量のH<sub>2</sub>O) 全体を1mlとする量： アセチル- (D) Lys- (D) Pro- (D) Val-NH<sub>2</sub>： アセチル- (L) Lys- (L) Pro- (L) Val-NH<sub>2</sub>： アセチル- (L) Lys- (D) Pro- (L) Val-NH<sub>2</sub>